



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Die Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM) – Neue Schweizer Fälle

Essers, Dirk ; Weiler, Stefan

Abstract: In unseren Swissmedic Vigilance-News Edition 18 vom Mai 2017 berichteten wir über Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie der IMNM. Dazu beleuchten wir nun zwei Swissmedic seither gemeldete Schweizer Fälle aus der Pharmacovigilance. In our Swissmedic Vigilance-News Edition 18 in May 2017, we reported on the epidemiology, pathophysiology, clinical features and treatment of IMNM. We now highlight two more Swiss cases that have been reported to Swissmedic in connection with pharmacovigilance. Dans nos Swissmedic Vigilance-News Edition 18 de mai 2017, nous attirions l'attention sur les aspects épidémiologiques, pathophysiologiques, cliniques et thérapeutiques des IMNM. À cet égard, nous avons repris ci-dessous les présentations de deux cas suisses annoncés depuis lors à Swissmedic dans le cadre de la pharmacovigilance.

Other titles: Statin-associated immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) – New Swiss cases = Myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM) sous statines – nouveaux cas en Suisse

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-142175>

Monograph

Published Version

Originally published at:

Essers, Dirk; Weiler, Stefan (2017). Die Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM) – Neue Schweizer Fälle. Vigilance-News: Swissmedic • Schweizerisches Heilmittelinstitut.

Vigilance-News

Edition 19 – November 2017

In dieser Ausgabe

- «Lasthénie de Ferjol»-Syndrom: eine pathomimetische Störung
- **Signale:** Denosumab, Minocyclin, IMNM und Statine – Update
- Arzneimittelsicherheit: Geteilte Verantwortung
- Statistischer Rückblick 2016

Impressum

Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill, Joy Diggelmann

Autoren

Lorenz Amsler, Beat Damke, Véronique Ditesheim, Stephanie Driess, Dirk Essers, Christoph Küng, Cedric Müntener, Martina Schäublin, Thomas Schwartz, Valeriu Toma, Stefan Weiler
Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

Kontakt

Wir bitten Sie, Kommentare, Fragen oder Vorschläge zu dieser Publikation an folgende Adresse zu richten:
news.vigilance@swissmedic.ch.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Swissmedic empfiehlt, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden (direkt oder durch Hochladen einer XML-Datei).

Elektronisches Vigilance-Meldeportal ELViS:
www.swissmedic.ch/elvis

Inhaltsverzeichnis

Editorial	3
Arzneimittelsicherheit und Signale	4
«Lasthénie de Ferjol»	4
Risiko multipler Wirbelfrakturen sowie Schwund der Knochenmineraldichte nach Absetzen einer Therapie mit Prolia® (Denosumab), Injektionslösung	6
Minac® Kapseln und Minocin® Akne Tabletten (Minocyclin): Risiko des Auftretens eines Arzneimittalexanthems mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	8
Die Statin-assoziierte immun-mediierte nekrotisierende Myopathie (IMNM) – Neue Schweizer Fälle	10
Der interessante Fall: ACE-Hemmer induziertes intestinales Angioödem	12
Regulatory	13
Arzneimittelsicherheit: Geteilte Verantwortung	13
Einreichung von Risikomanagement-Plänen (RMP), RMP-Updates und RMP-Zusammenfassungen	16
Statistischer Rückblick 2016	17
Humanarzneimittel-Vigilance	17
Vaccinovigilance	18
Haemovigilance	19
Tierarzneimittel-Vigilance	22
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	25
Healthcare Professional Communication	25
Allgemeine Mitteilungen	25

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Die Arzneimittelsicherheit spielt in vielen Bereichen der Gesundheitsversorgung eine wichtige Rolle. Früher waren hauptsächlich die Behörden und die pharmazeutische Industrie an der Erkennung und Evaluation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beteiligt. Heute sind neben den medizinischen Fachpersonen auch betroffene Patientinnen und Patienten initiativ, wenn es um die Einschätzung von Arzneimittelrisiken und den daraus resultierenden Massnahmen (z. B. Änderung der Fach- und Patienteninformationen) geht. Eine Übersicht der Verantwortlichkeiten der einzelnen Stakeholder finden Sie im Artikel «[Arzneimittelsicherheit: Geteilte Verantwortung](#)».

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können bei Einzelmeldungen beschrieben werden, wie es die Berichte zu IMNM (Immunmedierte nekrotisierende Myopathie) unter Statinen oder das Beispiel eines intestinalen Angioödems nach Gabe von Ramipril zeigen. Manchmal lässt sich der Verdacht auf eine UAW nicht bestätigen, sondern es ergibt sich ein ganz anderer Kausalzusammenhang. Ein solcher Fall wird im Artikel «[Lasthénie de Ferjol](#)» dargestellt.

Bestimmte UAW haben eine grosse Bedeutung für das Nutzen-Risiko-Profil eines Medikaments und lösen beim Auftreten ein Sicherheitssignal aus. Ein potentielles Risiko wird oft mittels einer DHPC (*Dear Healthcare Professional Communication*) an die medizinischen Fachpersonen kommuniziert. Die Aufschaltung einer DHPC auf die Internet-Homepage der Swissmedic macht diese Information auch für die Öffentlichkeit zugänglich.

Wie wichtig diese sicherheitsrelevanten Mitteilungen von Swissmedic und den Zulassungsinhaberinnen sind, beweisen die Beispiele über das Risiko multipler Wirbelfrakturen sowie Schwund der Knochenmineraldichte nach Absetzen einer Therapie mit Denosumab oder auch das Auftreten eines DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) nach Gabe von Minocyclin.

Einen Rückblick auf die Veränderungen in der Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, Impfstoffen, Blutprodukten und Tierarzneimitteln liefern die Jahresstatistiken 2016 der Pharmaco-, Vaccino- und Haemovigilance sowie der Vigilance der Tierarzneimittel.

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an:

news.vigilance@swissmedic.ch.

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, schöne Festtage und einen erfolgreichen Start ins Jahr 2018.

Die Redaktion

Arzneimittelsicherheit und Signale

«Lasthénie de Ferjol»

Einführung

Die Bedeutung der Pharmacovigilance ist bekannt und allgemein anerkannt. Die im Alltag der medizinischen Praxis beobachteten unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln müssen gemäss dem geltenden Heilmittelgesetz gemeldet werden. Auf diese Weise kann Swissmedic Daten zur Sicherheit sammeln, welche die Daten ergänzen, die zum Zeitpunkt der Markteinführung eines Arzneimittels vorliegen, und zwangsläufig noch unvollständig sind.

Deshalb ist es äusserst wichtig, im Rahmen der Differentialdiagnose bei einem Patienten die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln ins Auge zu fassen. Krankheiten können selbstredend auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Die nachfolgende Beschreibung der Krankengeschichte einer Patientin wurde anhand einer nur minimal dokumentierten Meldung konzipiert und erweitert, um diese Problematik zu veranschaulichen.

Case Narrative

Eine 25-jährige Patientin arbeitet im paramedizinischen Bereich eines Spitals. Sie wird mit einem Antidepressivum behandelt, das selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin hemmt. Dazu nimmt sie nach einer mittelgradigen depressiven Episode seit etwa 3 Monaten einmal täglich eine Tablette mit 50 mg des Wirkstoffs. Während bei gewissen Symptomen eine Verbesserung festzustellen ist, etwa bei der depressiven Verstimmung, den Schlafstörungen, dem Herzklopfen und dem Gewichtsverlust aufgrund eines Appetitmangels, klagt die Patientin weiterhin über Müdigkeit, und sie ist

ausgesprochen blass. Anhand einer Blutuntersuchung diagnostiziert der Arzt eine mikrozytäre hypochrome Eisenmangelanämie.

Obwohl verschiedene zusätzliche Abklärungen durchgeführt wurden, unter anderem gynäkologische und gastroenterologische, konnte keine klare Ätiologie oder Ursache für eine Blutung gefunden werden. Es wurde eine orale Behandlung mit Eisensulfat angeordnet, da die Patientin eine Eisensupplementierung in Form von Injektionen ablehnte. Nach 4 Wochen Behandlung ergab die Laboranalyse eine leichte Verbesserung des Hämoglobins von 8 auf 9 g/dl und des Ferritins von 20 auf 25 µg/l. Einige Wochen später und nach einer weiteren Laboranalyse zeigte sich keine weitere Verbesserung der Hämoglobin- und Ferritinwerte. Angesichts des klinischen Bilds mit einer Anämie unbekannter Ursache, die auf eine medizinische Behandlung nicht anspricht, wurde entschieden, die Patientin zu hospitalisieren. In der zweiten Nacht im Spital bemerkte eine Pflegefachperson, die zufällig das Zimmer der Patientin betrat, dass sich diese am Lavabo stehend an Armen und Oberschenkeln selber Verletzungen zugefügt hatte und stark blutete. Sie erhielt erste Hilfe. Am nächsten Tag wurde ein psychiatrisches Gutachten eingeholt und einige Tage später die Diagnose «Lasthénie de Ferjol» gestellt. Durch die Hospitalisierung der Patientin konnte diese davon abgebracht werden, weiterhin Strategien anzuwenden, um Blut zu verlieren. Die Eisensubstitution brachte nun eine rasche Verbesserung des Hämoglobinspiegels und somit der Anämie. Als Teil der Behandlung wurde die Patientin auch psychiatrisch betreut.

Diskussion

Bei der Differentialdiagnose ist daran zu erinnern, dass Fälle unter SSRI (selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern) (1) gemeldet wurden, die von anormalen Blutungen wie Prellungen und Purpura über gastrointestinale und gynäkologische Blutungen bis hin zu lebensbedrohlichen Ereignissen reichten. Somit ist bei Patienten, die SSRI nehmen, Vorsicht geboten, vor allem wenn sie gleichzeitig Medikamente anwenden, die für ihre Wirkungen auf die Thrombozytenfunktion bekannt sind (z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika) sowie bei Patienten, deren Anamnese auf Gerinnungsstörungen deutet.

Die eindeutige Diagnose «Lasthénie de Ferjol» (2) ergab sich jedoch bei der Patientin, deren Geschichte oben kurz geschildert wurde, nachdem alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen worden waren.

«Lasthénie de Ferjol» gehört zu den rein artifiziellen bzw. pathomimetischen Störungen. Die Betroffenen leiden an einer hypochromen Eisenmangelanämie, weil sie sich selber Verletzungen mit Blutungen zufügen und dies verheimlichen. Meistens handelt es sich um Frauen im Alter zwischen 15 und 35 Jahren, typischerweise sind sie in paramedizinischen Berufen tätig. Eine solche artifizielle Störung zu diagnostizieren, ist häufig schwierig, weil sie nicht unbedingt nahe liegt.

Schlussfolgerung

Es ist wichtig, bei der Differenzialdiagnose eines Patienten auch die Möglichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Betracht zu ziehen. Eine frühzeitige Diagnose ist wesentlich. Dabei gilt es aber zu bedenken, dass verschiedene Ursachen für ein bestimmtes klinisches Bild verantwortlich sein können. Die abgeänderte Geschichte über

die Krankheit der erwähnten Patientin soll veranschaulichen, dass aufgrund der Komplexität des «Lasthénie de Ferjol»-Syndroms häufig zahlreiche, auch invasive, Untersuchungen durchgeführt werden. Es geht vor allem darum, eine klinische Verschlechterung oder sogar einen tödlichen Ausgang zu vermeiden.

Somit ist bei einem Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung wie bei jeder medizinischen Differentialdiagnose hohe Aufmerksamkeit geboten.

Literatur

- (1) Siehe Arzneimittelinformationen des Wirkstoffes Sertralin unter folgendem Link: swissmedicinfo.ch (Stand September 2017).
- (2) Das Syndrom «Lasthénie de Ferjol» wurde vom berühmten französischen Hämatologen Jean Bernard in den 1960er-Jahren beschrieben. Der Name bezieht sich auf eine Protagonistin des im 19. Jahrhundert verfassten Romans «Histoire sans nom» von Barbey d'Aurevilly. Barbey d'Aurevilly Jules Amédée, «Histoire sans nom», Paris 1882.
- (3) G. Haddad, «Monsieur Jean», Ed. Hémisphères Zellige, März 2017.
- (4) M. Karamanou et al, Lasthénie de Ferjol syndrome : a rare disease with fascinating history, Internal Medicine Journal 40 (2010) 381-382.
- (5) C. Agostini et al, Syndrome de Lasthénie de Ferjol et maladie relationnelle : à propos d'un cas, Annales Médico-Psychologiques 166 (2008) 297-301.
- (6) L. Farcy et al, L'anémie par spoliation sanguine volontaire : le syndrome de Lasthénie de Ferjol, Rev Med Liege 2005; 60:9: 719-723.

Risiko multipler Wirbelfrakturen sowie Schwund der Knochenmineraldichte nach Absetzen einer Therapie mit Prolia® (Denosumab), Injektionslösung

Prolia® ist namentlich zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nicht vertebraler Frakturen.

Mitte Dezember 2016 verschickte die Zulassungsinhaberin Amgen Switzerland AG in Absprache mit Swissmedic eine DHPC (*Dear Healthcare Professional Communication*) über das Risiko multipler Wirbelfrakturen sowie über den Schwund der Knochenmineraldichte nach dem Absetzen einer Behandlung mit Prolia®. Am 21.12.2016 erfolgte zudem die Aufschaltung der [DHPC](#) auf der Swissmedic Homepage.

Auslöser der DHPC waren diverse Berichte aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren von Patientinnen mit erheblichem Knochenmineralverlust, teilweise auf ein Niveau unter dem zu Beginn der Prolia®-Behandlung. Seit Herbst 2015 bis Ende November 2016 hatte Swissmedic insgesamt 67 diesbezügliche Meldungen von den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren in ihre UAW-Datenbank aufgenommen. Der Knochenmineralverlust ging einher mit einem erhöhten Knochen-Turnover sowie von Wirbelfrakturen nach Absetzen der Therapie. Diese Komplikationen wurden mehrheitlich bei den Nachkontrollen 9, 12 oder 15 Monate nach Absetzen einer langjährigen Therapie mit Prolia® beobachtet.

Zusammenfassung der wichtigsten Punkte der DHPC:

- Multiple Wirbelfrakturen (MWF) nach dem Absetzen von Prolia® bei Patientinnen mit Osteoporose sind in klinischen Studien und nach Marktzulassung gemeldet worden.

- Die MWF stehen meist im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust, der nach dem Absetzen einer Behandlung mit Prolia® stattfindet, vor allem bei Patientinnen mit Wirbelfraktur in der Vorgeschichte.
- Den pharmakologischen Eigenschaften von Prolia® entsprechend sind die Auswirkungen auf die Knochendichte (KD) und den Knochenumbau nach dem Absetzen der Behandlung nämlich rückläufig. In klinischen Prüfungen ging die KD nach Absetzen von Prolia® wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte zurück, bei manchen Patienten sank sie allerdings innert eines Jahres unter den Ausgangswert vor Beginn der Prolia®-Behandlung ab.

Massnahmen

In Zusammenarbeit mit Swissmedic hat Amgen Switzerland AG nun die Fachinformation (FI) und Patienteninformation (PI) aktualisiert. Sie enthält wichtige neue Informationen über das Risiko nach dem Absetzen einer Therapie sowie neue Vorgaben zur Anwendung des Präparates.

Die neue FI und PI sind seit dem 09.07.2017 auf der Swissmedic Publikationsplattform www.swissmedicinfo.ch aufgeschaltet.

Zur raschen Information der Fachleute und der Öffentlichkeit hat Swissmedic auf ihrer Homepage am 06.09.2017 eine [HPC](#) aufgeschaltet.

Zusammenfassung der wichtigsten Punkte der HPC :

Als *Boxed warning* zu Beginn unter «Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen» der Fachinformation findet sich folgender neuer Text:

Wichtiger Hinweis: Nach Absetzen der Behandlung mit Prolia® können multiple vertebrale Frakturen (MVf) sowie ein Schwund der Knochenmineraldichte (BMD) auch unterhalb des Niveaus vor Beginn der Behandlung auftreten.

Bevor die Behandlung mit Prolia® begonnen wird und bevor sie abgesetzt wird, sollte eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vor dem Hintergrund dieser Risiken erfolgen. Den Patienten sollte geraten werden, die Prolia®-Therapie nicht ohne den Rat ihres Arztes bzw. ihrer Ärztin zu unterbrechen.

In der Patienteninformation findet sich folgender neuer Text unter der Rubrik «Wann ist bei der Anwendung von Prolia® Vorsicht geboten?»:

Nach dem Absetzen von Prolia® kann es zu Knochenbrüchen, insbesondere in Ihrer Wirbelsäule, kommen (multiple vertebrale Frakturen), und die Knochenmineraldichte kann erneut abnehmen, sogar unterhalb des Ausgangswerts. Beenden Sie deshalb auf keinen Fall die Behandlung mit Prolia®, ohne vorher mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin zu sprechen. Wenn Ihre Prolia®-Behandlung gestoppt wird, wird Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin die Frage einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel mit Ihnen besprechen. Zudem ist eine sorgfältige Nachkontrolle, z. B. anhand der Bestimmung der Knochenmineraldichte, notwendig.

Empfehlungen für Fachpersonen

- Empfehlen Sie Ihren Patienten, die Therapie mit Prolia® nicht ohne ärztlichen Rat zu unterbrechen.
- Bevor Sie Prolia® absetzen, sollte eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Punkte durchgeführt werden.
- Es gibt begrenzte Daten aus klinischen Studien, denen zufolge der Knochenmineralverlust nach Umstellung von Prolia® auf eine andere antiresorptive Therapie (z. B. Bisphosphonate) reduziert werden konnte. Es gibt jedoch Berichte über Patienten, die nicht ausreichend auf Bisphosphonate ansprachen. Momentan liegen nur ungenügende Daten vor, um konkretere Empfehlungen zum Vorgehen nach Absetzen von Prolia® geben zu können.

Minac® Kapseln und Minocin® Akne Tabletten (Minocyclin): Risiko des Auftretens eines Arzneimittel-exanthems mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Minac® Kapseln und Minocin® Akne Tabletten sind in der Schweiz zugelassen zur Behandlung der Akne vulgaris, besonders gegen papulopustulöse und zystische Formen.

Mitte Juni 2017 verschickten die Zulassungsinhaberinnen Galderma Schweiz AG (Minac®) und Drossapharm AG (Minocin® Akne) in Absprache mit Swissmedic eine DHPC (*Dear Healthcare Professional Communication*) über das Risiko von DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) und schwerer systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen unter Minocyclin. Am 26.06.2017 erfolgte zudem die Aufschaltung der [DHPC](#) auf der Swissmedic Homepage.

Auslöser der DHPC war eine Meldung von einem regionalen PV-Zentrum in der Schweiz. Eine 26-jährige Frau entwickelte unter Minac® 50 mg Kapseln ein DRESS mit u. a. eosinophiler Myocarditis und Pneumonie. Die junge Patientin ist später an den Folgen einer durch die eosinophile Myokarditis notwendig gewordenen Herztransplantation verstorben.

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen haben einen hohen Stellenwert im Risikoprofil von Minocyclin und sind bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen. In der Swissmedic-Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) liegen insgesamt 82 Meldungen mit 199 UAW in Verbindung mit oraler Gabe von Minocyclin vor. Etwa die Hälfte der UAW betreffen systemische Hypersensitivitätsreaktionen mit Organbeteiligung (Leber, Haut, Blutbild, vaskulitische Manifestationen, Herz und Anaphylaxie).

Zusammenfassung der wichtigsten Punkte der DHPC

- Minocyclin kann zu schwerwiegenden systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Organbeteiligung wie DRESS-Syndrom führen. Dies äussert sich meist mit einem Arzneimittlexanthem, Eosinophilie und systemischen Symptomen, z. B. einer Leberschädigung.
- Das DRESS-Syndrom ist potentiell lebensbedrohlich.
- Bei Verdacht auf ein DRESS-Syndrom oder eine andere Überempfindlichkeitsreaktion ist die Behandlung mit Minocyclin sofort und dauerhaft zu beenden und geeignete therapeutische Massnahmen sind zu ergreifen.
- Die Patienten sind über mögliche Warnsymptome wie Fieber oder Auftreten eines Hautausschlags zu informieren und sollen beim Auftreten solcher Symptome sofort den Arzt kontaktieren.
- Es müssen regelmässige Blutbildkontrollen, Nierenwert- und Leberwertbestimmungen durchgeführt werden.

Seit Einführung von Minocyclin werden in der weltweiten Literatur immer wieder Fälle von DRESS-Syndrom unter Anwendung von Minocyclin-Präparaten beschrieben, teilweise mit tödlichem Ausgang. In der Datenbank VigiBase des Uppsala Monitoring Centre (UAW-Datenbank der WHO) finden sich seit 1970 insgesamt 127 Meldungen mit DRESS und Minocyclin, wobei 19 Fälle einen tödlichen Ausgang hatten.

Aus der Schweiz wurde in den letzten 10 Jahren bei den geschätzten 235'000 Patienten, die mit Minocyclin behandelt wurden, der eingangs erwähnte Bericht eines DRESS-Syndroms unter Anwendung von Minocyclin bekannt.

Massnahmen

In Zusammenarbeit mit Swissmedic haben die Zulassungsinhaberinnen Galderma Schweiz AG (Minac®) und Drossapharm AG (Minocin® Akne) nun die Fachinformationen (FI) und Patienteninformationen (PI) für die Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Unerwünschte Wirkungen» ergänzt und aktualisiert. Es wurde ein neuer Abschnitt «Überempfindlichkeitsreaktionen» mit folgendem Wortlaut aufgenommen:

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Minocyclin kann zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen mit Organbeteiligung führen. Hierzu zählen Akutreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (auch mit Todesfolge).

Eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion mit Organbeteiligung ist das DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Es kann dabei zu einem Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen kommen, das oft mehrere Wochen nach Therapiebeginn auftritt und sich in Hautreaktionen (wie Ausschlag oder exfoliative Dermatitis), Fieber, Lymphadenopathie, Eosinophilie und einer entzündlichen Beteiligung eines oder mehrerer innerer Organe äussert (z. B. Hepatitis, Pneumonitis, Nephritis, Myokarditis, Perikarditis, Myositis, Enzephalitis oder Pankreatitis).

Protrahierte Verläufe oder Wiederauftreten über einen Zeitraum von mehreren Monaten nach Abbruch der Behandlung, sowie in seltenen Fällen tödliche Verläufe sind möglich. Bei Auftreten eines Hautausschlages oder anderer allergischer Erscheinungen (z. B. Schwellungen im Gesicht und an anderen Körperstellen) ist die Behandlung sofort und

permanent abubrechen und geeignete therapeutische Massnahmen sind zu ergreifen.

Es müssen regelmässige Blutbildkontrollen, Nierenwert- und Leberwert-Bestimmungen durchgeführt werden.

Es gibt weitere Überempfindlichkeitsreaktionen mit Organbeteiligung, die aber ohne Eosinophilie oder Hautbeteiligung auftreten können, wie z. B. Drug-induced Lupus, Vasculitis und Agranulozytose.

Die neue Fach- und Patienteninformation der beiden Präparate Minac® und Minocin® Akne sind auf der Webseite von Swissmedic unter www.swissmedicinfo.ch aufgeschaltet.

Die Statin-assoziierte immun-medierte nekrotisierende Myopathie (IMNM) – Neue Schweizer Fälle

In unseren [Swissmedic Vigilance-News Edition 18](#) vom Mai 2017 berichteten wir über Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie der IMNM. Dazu beleuchten wir nun zwei Swissmedic seither gemeldete Schweizer Fälle aus der Pharmacovigilance.

Fall 1

Ein 69-jähriger Patient klagte über eine Muskelschwäche in den Beinen, welche seine Mobilität zunehmend einschränkte. Gleichfalls bemerkte er eine nachlassende Kraft in den Armen. Zwei Jahre zuvor wurde ein Typ-2 Diabetes sowie eine Hyperlipidämie diagnostiziert, weswegen eine Therapie mit Metformin 1'700 mg/d und Atorvastatin 40 mg/d eingeleitet wurde. Blutuntersuchungen ergaben erhöhte Transaminasen: ASAT 395 U/l (Ref. <50 U/l), ALAT 229 U/l (Ref. <50 U/l) sowie eine erhöhte CK von 12'253 U/l. Daraufhin wurde die Behandlung mit Atorvastatin umgehend beendet. Eine Muskelbiopsie sowie eine positive Untersuchung auf HMGCR-Autoantikörper führten zur Diagnose einer Statin-assoziierten IMNM. Eine initiale Prednison-Behandlung verlief ohne Erfolg. Gleiches galt für den zusätzlichen Einsatz von Azathioprin. Erst die erneute Gabe von Rituximab konnte zu einer deutlichen Besserung der Muskelschwäche führen. Im Anschluss führte eine Erhaltungstherapie mit Prednison und Azathioprin zu einer weiteren Besserung der Symptomatik.

Fall 2

Bei einem 66-jährigen Patienten wurde eine proximal-betonte Muskelschwäche in allen 4 Extremitäten diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt nahm er seit 18 Monaten Atorvastatin 40 mg zur Sekundärprophylaxe bei chro-

nisch-venöser Insuffizienz im Mediastromgebiet rechts. Das Elektromyogramm wies eine pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationspotenzialen und positiven scharfen Wellen auf. Eine Paraneoplasie konnte anhand eines Ganzkörper-PET ausgeschlossen werden. Bei bekannter Polymyositis zeigte ein MRI der Ober- und Unterschenkelmuskulatur ein diffuses Ödem der gesamten Gluteal- und Oberschenkelmuskulatur. Laborchemisch waren eine deutliche CK-Erhöhung (20'000 U/l) und positive HMGCR-Autoantikörper wegweisend. Somit konnte die Diagnose «Statin-assoziierte IMNM» gestellt werden. Die Behandlung mit Atorvastatin wurde sofort eingestellt und stattdessen eine Therapie mit Steroiden, Azathioprin und intravenösen Immunglobulinen eingeleitet. Trotz einer leichten Besserung unter der immunsuppressiven Therapie konnte der Patient sich zunächst nicht gänzlich von der Erkrankung erholen.

Diskussion

Beide oben beschriebenen Patienten weisen klinisch eine Muskelschwäche der grossen Muskulatur auf. Diagnostisch wegweisend sind muskuläre Beschwerden und eine CK-Erhöhung auch nach Absetzen des Statins. In solchen Fällen sollte an eine Autoimmunmyopathie gedacht werden. Eine Diagnosesicherung ist entweder über einen neuerdings erhältlichen Bluttest auf HMGCR-Autoantikörper möglich oder aber durch eine Muskelbiopsie. Die erforderliche Therapie der Statin-assoziierten IMNM ist individuell unterschiedlich. Eine immunsuppressive Behandlung ist potentiell notwendig; welches Immunsuppressivum die besten Erfolge zeigt, ist jedoch von Patient zu Patient verschieden. Wie im ersten Fall beschrieben, kann auch der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab eine deutliche Besserung beim Patienten bewirken. Ein schneller Therapieerfolg ist nicht die Regel. Inwiefern

eine frühe Diagnosestellung dieser Erkrankung den Verlauf beeinflusst, ist zurzeit noch unklar. Auch lässt sich auf Basis der einzelnen Fallschilderungen keine Inzidenz oder Prävalenz der Erkrankung abschätzen. Eine potentielle Unterdiagnose aufgrund der nur in spezialisierten Laboren angebotenen Antikörper-Testung ist zudem denkbar.

Wir möchten die Fachkreise in diesem Zusammenhang ermutigen, an diese schwerwiegende UAW mit bislang unklarer Inzidenz unter einer Statin-Therapie zu denken und, bei einem entsprechenden Verdacht, die erforderliche Diagnostik durchzuführen.

Bei positivem Befund sollten ferner die behandelnden Ärzte Meldung an das für sie zuständige Regionale Pharmacovigilance-Zentrum (RPVZ) in der Schweiz erstatten. Klinisch wichtige Faktoren wie Dauer der Statin-Behandlung, Wechsel der Statin-Therapie, Dosierung, Komedikation mit anderen Cholesterinsenkern, Latenzzeit, Symptome, Laborresultate oder histologische Befunde bzw. Ausschluss anderer Differentialdiagnosen, Therapie der Beschwerden und Verlauf nach Absetzen und unter immunsuppressiver Therapie sind in diesem Zusammenhang wichtig.

Der interessante Fall: ACE-Hemmer induziertes intestinales Angioödem

ACE-Hemmer sind Standardmedikamente zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und der chronischen Herzinsuffizienz. Bekannte Nebenwirkungen sind häufig ein trockener Reizhusten sowie gelegentlich ein Angioödem des Gesichts und des Oropharynx. Eine Arbeitsgruppe aus Lugano beschreibt den selteneren Fall eines durch einen ACE-Hemmer ausgelösten isolierten intestinalen Angioödems.

Eine 92-jährige Patientin wird wegen hartnäckiger diffuser Bauchschmerzen notfallmässig stationär aufgenommen. Die Schmerzen begannen einen Monat vor der Aufnahme, verliefen intermittierend und sprachen nur teilweise auf Schmerzmittel an. Es waren keine weiteren gastrointestinalen Symptome vorhanden. Die Patientin hat eine bekannte koronare Herzerkrankung sowie eine arterielle Hypertonie mit konsekutiver linksventrikulärer Dysfunktion. Zum Zeitpunkt der Aufnahme nahm sie folgende Medikamente ein: Acetylsalicylsäure, Ramipril, Nicorandil, Escitalopram und Pantoprazol.

Bei der Aufnahme war die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand und klagte über starke diffuse Bauchschmerzen. Eine peritoneale Reizung konnte ausgeschlossen werden, im Labor zeigte sich eine mässige Niereninsuffizienz, die Abdomenübersicht war unauffällig. Im Ultraschall zeigte sich eine Cholelithiasis ohne Zeichen einer Cholezystitis oder Weitung der Gallengänge.

Ein Therapieversuch mit Fentanyl-Pflaster verlief unbefriedigend. Weitere radiologische Untersuchungen (Computertomographie des Abdomens, Ösophagogramm) zeigten keine Auffälligkeiten.

Im Rahmen der weiteren Abklärung fiel auf, dass Ramipril 4 Monate vor Beginn der Symptomatik zur Behandlung einer Herzinsuffizienz verordnet wurde. Wegen des Verdachts auf ein ACE-Hemmer induziertes intestinales Angioödem wurde Ramipril abgesetzt. Die Bauchschmerzen besserten sich zunehmend bei guter kardialer Kompensation und die Patientin blieb über einen Zeitraum von 1 Jahr nach der Entlassung beschwerdefrei.

Obwohl in diesem Fall typische radiologische Auffälligkeiten wie ein Ödem der Darmwand und Ascites fehlten, führten der zeitliche Zusammenhang zwischen Verordnung von Ramipril und Auftreten der Symptomatik sowie die schnelle Besserung der Beschwerden nach Absetzen von Ramipril zum begründeten Ausschluss anderer Differentialdiagnosen.

Notfallmediziner, Chirurgen, Internisten und Hausärzte sollten bei ungeklärten Bauchschmerzen ACE-Hemmer in die Differentialdiagnostik mit einbeziehen. Das frühzeitige Absetzen der Medikation kann weitere Komplikationen und in einigen Fällen sogar unnötige chirurgische Interventionen vermeiden.

Dieser Literaturbericht wurde uns von einem pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, das Ramipril in der Schweiz vertreibt. Literaturberichte werden ebenso wie klassische Spontanmeldungen fortlaufend von Swissmedic bewertet und insbesondere im Hinblick auf ihre Signalwirkung überprüft.

Literatur

Dietler V, Fusi-Schmidhauser T, Intestinal Angioedema in a palliative care setting, American Journal of Medicine, 2016; 129 (11): e 293-4

Regulatory

Arzneimittelsicherheit: Geteilte Verantwortung

Viele Beteiligte

Die Sicherheit von Arzneimitteln ist ein wichtiges Anliegen für alle Beteiligten im Gesundheitswesen, nicht nur für die Patientinnen und Patienten. In der Schweiz waren in den letzten Jahren in diesem Zusammenhang unter anderem die Pille, Aknemittel, welche Isotretinoin enthalten, sowie der Einsatz von Valproat in der Schwangerschaft im Fokus der Öffentlichkeit.

Damit die Pharmakotherapie zum Erfolg führt, sind zahlreiche und oft untersuchte Faktoren von Bedeutung. Die Verantwortung für die unterschiedlichen Aspekte der Compliance-relevanten Arzneimittelsicherheit verteilt sich auf alle Beteiligten, dies aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen, aufgrund der rechtlichen Vorgaben (Heilmittelgesetz) sowie aus naheliegendem Eigeninteresse. Nachfolgend werden wichtige Aspekte der Verantwortung einzelner Stakeholder aufgeführt.

Behörden

Auf Behördenseite sind Swissmedic und auch kantonale Stellen für die Arzneimittelsicherheit verantwortlich. **Swissmedic als Zulassungs- und Überwachungsbehörde** ist für die Sicherstellung der korrekten und aktualisierten Arzneimittelinformation durch die Zulassungsinhaberinnen zuständig (1). Dies umfasst die Fach- und Patienteninformation der in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel sowie die zeitnahe Kommunikation im Falle von neu festgestellten Arzneimittelrisiken. Dazu gehört bei wichtigen sicherheitsrelevanten Erkenntnissen die rasche Information der medizinischen Fachkreise (via DHPC) sowie der Öffentlichkeit. Swissmedic verfügt bei Bedarf,

auch in Abstimmung mit ausländischen Partnerbehörden, sicherheitsrelevante Massnahmen wie Einschränkungen der zugelassenen Indikation, die Anpassung der Arzneimittelinformation, Änderungen der Beschriftung von Arzneimittelpackungen, oder ggf. auch die Umteilung eines OTC-Arzneimittels in die Verschreibungspflicht. Zudem kann einer Zulassungsinhaberinnen auch die Pflicht zur Erstellung von die sichere Anwendung unterstützendem Material wie Patientenkarten oder Checklisten für die Verschreibung auferlegt werden. Wichtig ist in dieser Hinsicht, dass die Kommunikation adressatengerecht erfolgen sollte. Diesbezüglich sind weltweit Bestrebungen im Gange, die Transparenz auch für die breite Öffentlichkeit zu erhöhen, indem die Informationen auch für Patienten und deren Angehörige verständlicher gemacht werden.

Die **kantonalen Behörden** andererseits haben die Aufgabe, die Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben und der ärztlichen Sorgfaltspflichten insbesondere der Verschreibungs- und Abgabestellen, d. h. in Spitälern, Arztpraxen, Apotheken oder auch Altersheimen sicherzustellen (1).

Medizinische Fachpersonen und deren Fachgesellschaften

In Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit leisten die **Medizinalpersonen sowie die medizinischen Fachpersonen** einen wichtigen Beitrag. Diese sind in Spitälern, Arztpraxen, Apotheken, aber auch in Pflegeheimen und im Spitex-Dienst, je nach Funktion, verantwortlich für die korrekte Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Medikamenten (1, 2). Die Abklärung von möglichen Risikofaktoren vor der Verschreibung ist dabei genauso wichtig, wie die sorgfältige Information der Patientin oder des Patienten. Werden von Seiten Swissmedic, von Zulassungsinhaberinnen oder von Fachgesellschaften Hilfsmittel wie

Checklisten (bspw. für die Verschreibung der Pille) oder Patientenkarten (bspw. zum Einsatz von Valproat in der Schwangerschaft, oder von Methotrexat in den nicht-onkologischen Indikationen) zur Verfügung gestellt, so sollten diese konsequent genutzt und die publizierten Warnhinweise (Arzneimittelinformation und ergänzende DHPC) beachtet werden (3).

Werden im Rahmen der Pharmakotherapie bei einem Patienten meldepflichtige unerwünschte Wirkungen beobachtet, so muss – trotz Zusatzaufwand für den Primärmelder – zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit Meldung an die Behörde erstattet werden. Dies nicht nur aus rechtlichen, sondern auch aus ethischen Gründen.

Die sorgfältige Dokumentation der Pharmakotherapie ist ebenfalls wichtig, dies insbesondere an Schnittstellen bei Spitaleintritten oder -austritten. In diesem Bereich wurden wertvolle Projekte durchgeführt, bspw. *progress! Sichere Medikation an Schnittstellen* von Patientensicherheit Schweiz (4). Solche Ansätze zur Qualitätssicherung wie der systematische Medikationsabgleich verbessern die Sicherheit von Arzneimitteln erheblich. Sie erfordern aber entsprechende Ressourcen, und hier liegt eine der zentralen Herausforderungen: Die Spitäler müssten für diese Art von Qualitätsmanagement Stellenprozente zur Verfügung stellen. Der nachgewiesene finanzielle Nutzen durch die Reduktion der Folgen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (5) fällt jedoch nicht direkt, sondern in einer Senkung der allgemeinen Kosten für die Versicherten an.

Auch die **medizinischen Fachgesellschaften** können einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten, indem sie ihre Mitglieder bei Bedarf auf sicherheitsrelevante Publikationen von Swissmedic oder der Zulas-

sungsinhaberinnen hinweisen (Multiplikatorfunktion) (6). Ebenfalls sehr zu begrüßen ist der fachliche Austausch zu spezifischen Fragen zu identifizierten sicherheitsrelevanten Risiken.

Patienten und deren Organisationen

Bei den **Patienten** und deren Angehörigen hat in den letzten Jahren ein regelrechtes Umdenken stattgefunden: Einerseits fordern die Patienten und deren Organisationen mehr Mitspracherecht und als Voraussetzung mehr Transparenz von Seiten der Herstellerfirmen und der Behörden, gerade was die Sicherheit «ihrer» Arzneimittel anbelangt. Hier ist in erster Linie die gute Verständlichkeit von Packungsbeilagen ein Thema, aber auch die Veröffentlichung von zusätzlicher sicherheitsrelevanter Information (bspw. die *Risk Management Plan Summaries*). Andererseits kann von Patienten und deren Angehörigen auch ein gewisses Mass an Eigeninitiative vorausgesetzt werden: Der mündige Patient liest die Packungsbeilagen der Medikamente, informiert sich oft im Internet und getraut sich, beim behandelnden Arzt oder an der Abgabestelle Fragen zur Arzneimitteltherapie und deren Risiken zu stellen. Als zuverlässige Quelle kann er auch beispielsweise www.swissmedicinfo.ch konsultieren. Der Patient soll auch aufgefordert werden, im Falle von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von seinem Melderecht Gebrauch zu machen und den Arzt oder die Apothekerin zu informieren (1).

Die **Patientenorganisationen** sind von grosser Bedeutung um den Anliegen Betroffener, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen, Gehör zu verschaffen. Diese Organisationen erreichen über ihr gut frequentiertes Netzwerk schnell die Betroffenen und ihre Angehörigen – und sie können eine zuverlässige Quelle von Informationen auch zur Arzneimittelsicherheit darstellen.

Fazit

Die Arzneimittelsicherheit ist ein wertvolles Gut, an dem viele Stakeholder beteiligt sind. Die Aufgaben der einzelnen Beteiligten sind bekannt und auch klar geregelt. Die Einhaltung der gesetzlichen Pflichten, aber auch das Qualitätsmanagement sind mit Aufwand verbunden, aber zur Gewährleistung einer sicheren Arzneimitteltherapie unerlässlich.

Referenzen

- (1) Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), Stand am 1. Januar 2014
- (2) Bundesgesetz über die universitären Medizinalberufe (Medizinalberufegesetz, MedBG), Stand am 1. Januar 2016.
- (3) Swissmedic Marktüberwachung: www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/human-arzneimittel/marktueberwachung.html
- (4) Patientensicherheit Schweiz: <http://www.patientensicherheit.ch/de/themen/Pilotprogramme-progress--/progress--Sichere-Medikation.html>
- (5) Tagung Stiftung Patientensicherheit Schweiz vom 1. Juni 2017, Referat Martina Anditsch <http://www.patientensicherheit.ch/de/themen/Pilotprogramme-progress--/progress--Sichere-Medikation/Tagung-Sicheres-Medikationsmanagement.html>
- (6) Epi-Liga der Schweiz https://www.epi.ch/page.php?pages_id=1251&language=de

Einreichung von Risikomanagement-Plänen (RMP), RMP-Updates und RMP-Zusammenfassungen

Swissmedic hat mit Gültigkeit ab 24. März 2017 die Anpassungen des Merkblatts RMP/ICH E2E(1) – Informationen für die Einreichung aufgeschaltet (MU103_10_002d_MB). Das Merkblatt wurde neu strukturiert und entsprechend der bereits angewandten Praxis aktualisiert. Es erläutert den Zulassungsinhaberinnen die formellen und regulatorischen Aspekte zur Einreichung der RMP, der RMP-Updates und der RMP-Zusammenfassungen. Wichtige Anpassungen betreffen folgende Punkte:

Die RMP-Pflicht bei Gesuchen um «wesentliche Änderungen» wurde spezifisch eingegrenzt:

Ein RMP/RMP-Update ist nur dann einzureichen, wenn die wesentliche Änderung Anpassungen im RMP bedingt, die folgende Aspekte betreffen:

- Risikoaspekte des Arzneimittels (*safety concerns*)
- Pharmacovigilance-Aktivitäten (*pharmacovigilance activities*)
- Risikomindernde Massnahmen (*risk minimisation measures*)

Es gilt aber grundsätzlich, dass Swissmedic bei Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ein RMP/RMP-Update zu jedem Zeitpunkt des Lebenszyklus eines Arzneimittels anfordern kann.

Spezifizierungen zum Inhalt und Format des RMP/RMP-Updates:

- Grundsätzlich ist das Risikomanagement eines Arzneimittels als globale Aktivität anzusehen. Unterschiede können sich dennoch ergeben, insbesondere durch unterschiedliche Indikationen, Spezifitäten der Gesundheitssysteme oder etwa der Zielpopulation. Daher können unterschiedliche Versionen

des RMP eines Arzneimittels in bestimmten Regionen gültig sein.

- Der Swissmedic vorzulegende RMP ist inhaltlich und formal basierend auf der ICH E2E Guideline *Pharmacovigilance Planning* respektive der EMA Guideline *Good pharmacovigilance practices (GVP): Module V – Risk management systems* zu erstellen.
- Beim Vorliegen eines bei der *European Medicines Agency (EMA)* eingereichten oder eines bereits durch die EMA genehmigten RMP ist dieser Swissmedic vorzulegen.

Spezifizierungen zu regulatorischen Aspekten der Einreichung der RMP-Zusammenfassung:

Eine Zusammenfassung des RMP ist für folgende Zulassungsgesuche einzureichen:

- Neue aktive Substanzen synthetisch hergestellter sowie phytotherapeutischer Humanarzneimittel
- Biotechnologisch hergestellte Humanarzneimittel (einschliesslich *Biosimilars*)
- Impfstoffe für den Menschen

Die Einreichung der RMP-Zusammenfassung wird als Auflage festgelegt und erfolgt nach der Genehmigung des Gesuches. Die RMP-Zusammenfassung ist Swissmedic als eigenständiges Dokument in englischer Sprache vorzulegen: Einreichung via Portal, CD per Post oder eCTD (*Electronic Common Technical Document*).

Die RMP-Zusammenfassungen werden auf der Swissmedic Homepage aufgeschaltet: www.swissmedic.ch > Humanarzneimittel > Marktüberwachung > Vigilance Arzneimittel > Risk Management Summaries und auf www.swissmedicinfo.ch verlinkt. Anhand der öffentlich zugänglichen Zusammenfassungen der Risikomanagementpläne erhalten Interessierte, d. h., sowohl Fachkreise als auch Laien, einen Überblick darüber, welche Massnahmen zur Minimierung der Risiken für das entsprechende Arzneimittel aktuell eingesetzt werden.

Statistischer Rückblick 2016

Humanarzneimittel-Vigilance

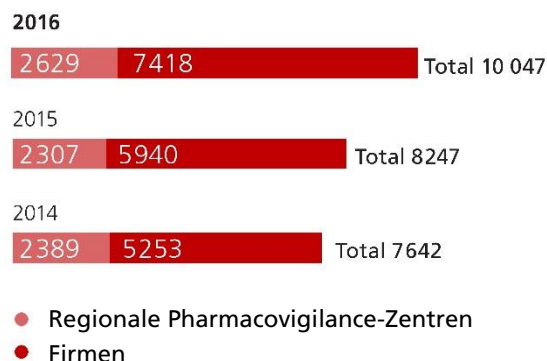
Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Direktmeldungen von Fachleuten und Patienten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Auftrag von Swissmedic in sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst. Die meldenden Fachleute erhalten eine entsprechende Rückmeldung. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

Aktivitäten

- Swissmedic hat im Berichtsjahr 10'047 Initialmeldungen zu vermuteten unerwünschten Wirkungen (UAW) von Arzneimitteln erhalten. Übermittelt wurden diese von den sechs Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) mit 2'629 und von der Industrie mit 7'418 Meldungen. Wie in den Vorjahren, kam es erneut zu einer starken Zunahme der eingehenden Meldungen (+21,8 %), die wiederum auf einem Anstieg des Meldevolumens der Firmen beruht. Zusätzlich hat die Anzahl der Follow-up-Meldungen im Vergleich zum Vorjahr um 41,7 % auf 3'056 zugenommen. Damit liegt die Schweiz bezüglich Melderate auf dem 6. Platz weltweit.
- Der Prozentsatz der Firmenmeldungen, die Swissmedic elektronisch übermittelt wurden, konnte auf über 90 % gesteigert werden, der Grossteil via den Pharmacovigilance-Gateway. 2016 konnten weitere 6 Firmen auf den Gateway aufgeschaltet werden, sodass seit Februar 2017 insgesamt 24 Firmen diesen Meldeweg nutzen.

- Die zweite elektronische Meldemöglichkeit ist das im Oktober 2014 in Betrieb genommene Online-Meldeportal ELViS (*Electronic Vigilance System*), welches es medizinischen Fachpersonen erlaubt, beobachtete UAW-Meldungen online an eines der Regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu übermitteln. Im Berichtsjahr hat Swissmedic 204 Meldungen von medizinischen Fachpersonen über das Portal erhalten. Pharmazeutische Firmen ohne Gateway-Anbindung meldeten per Ende 2016 ebenfalls mehrheitlich via ELViS. Per Ende Jahr waren 108 Firmen für diesen Meldeweg aufgeschaltet, eine Verdopplung im Vergleich zum Vorjahr.

Grafik 1: Unerwünschte Wirkungen von Humanarzneimitteln



Vaccinovigilance

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen

Im Jahr 2016 gingen bei Swissmedic 209 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization, AEFI*) in der Schweiz ein. Das waren weniger Fälle als 2015 (278 Meldungen) und als 2014 (296 Meldungen). 80 der im Jahr 2015 gemeldeten 278 Fälle hatten allerdings Fälle aus früheren Jahren betroffen, die nachträglich gemeldet wurden. Auch 106 der im Jahr 2014 gemeldeten 296 Fälle waren nachträglich gemeldet worden. 2016 gab es keine nachträglichen Meldungen, womit alle 2016 gemeldeten 209 Fälle kürzlich aufgetretene AEFI betreffen. Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl

der 2016 verabreichten Impfstoffe und -dosen vorliegen, sind keine eindeutigen Schlussfolgerungen zur Melderate möglich. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Seit 2010 werden wichtige Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit Impfungen von Expertinnen und Experten des *Swissmedic Human Medicines Expert Committee (HMEC)* diskutiert und evaluiert. Eine erhöhte AEFI-Melderate mit anschliessender wissenschaftlicher Evaluation relevanter Fälle kann zu risikomindernden Massnahmen führen, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

Bericht in kompletter Länge:

[Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2016](#)

Haemovigilance

Neues zur Transfusionssicherheit in der Schweiz

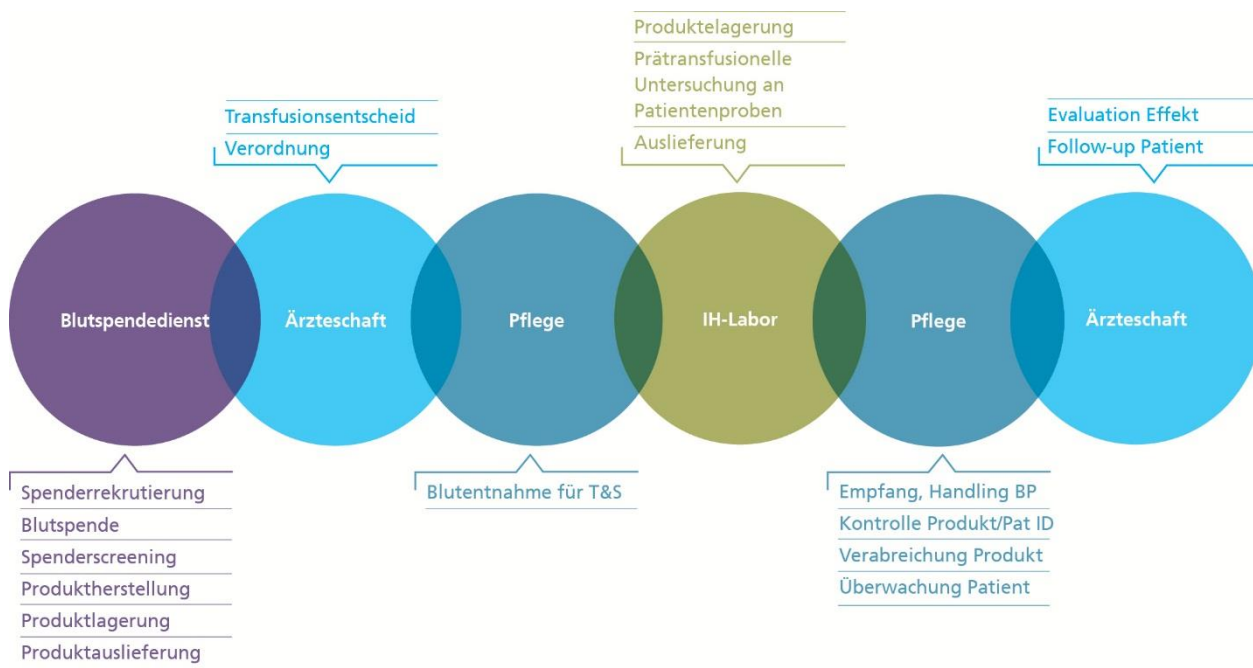
Übersicht

Haemovigilance-Meldungen ermöglichen gezielte Massnahmen, um die Sicherheit bei der Anwendung von Blut und labilen Blutprodukten zu verbessern. Die Melderate ist 2016 erneut angestiegen und beträgt aktuell 10 Meldungen pro 1'000 Transfusionen. Meldungen

betreffen neben Transfusionsreaktionen auch Fehltransfusionen, Beinah-Fehltransfusionen (Near-Miss; diese können ebenfalls zu Massnahmen zur Qualitätssicherung führen), Spendenebenwirkungen und Schutzmassnahmen gegen Infektionskrankheiten.

Die Ursachen dieser Vorkommnisse verteilen sich über die ganze Transfusionskette (**Grafik 1**). Diese zeigt auf, welche Berufsgruppen bei der Durchführung einer Transfusion und somit an der Prävention von Vorkommnissen beteiligt sind.

Grafik 1: Transfusionskette



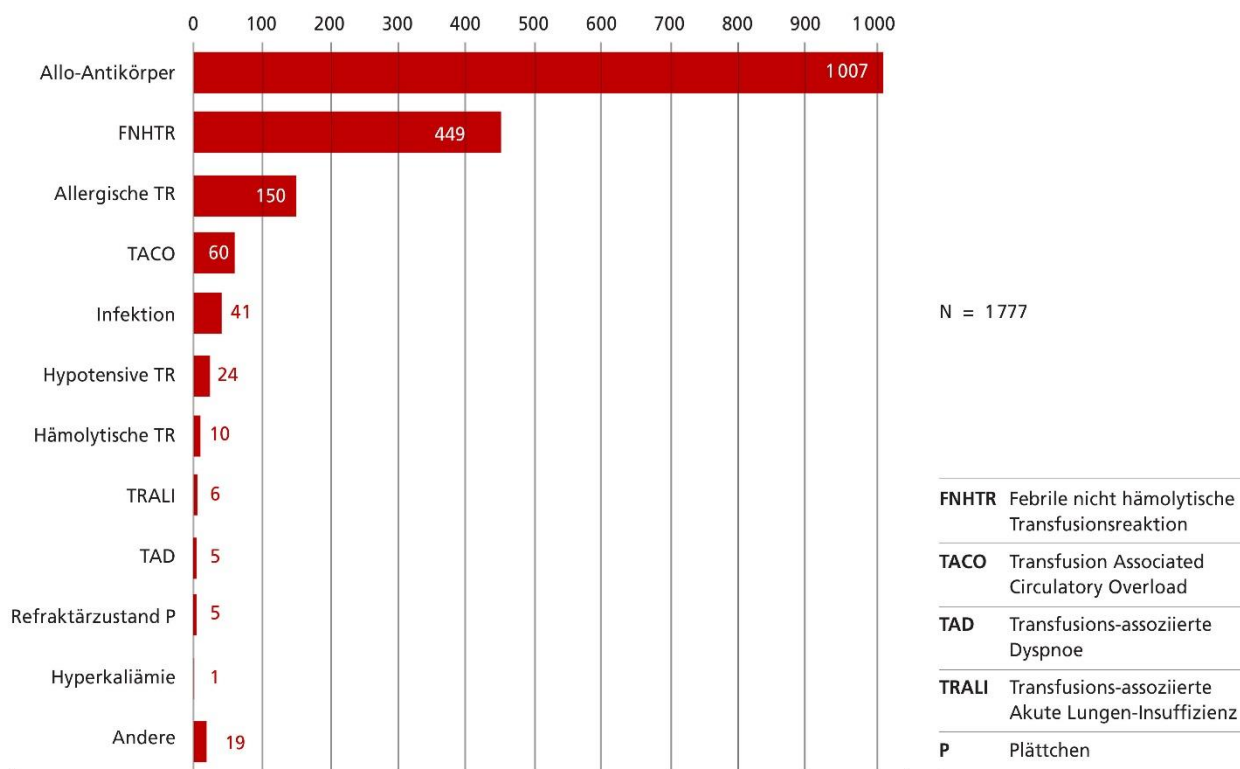
Transfusionsreaktionen

Insgesamt wurden im Jahr 2016 1'777 Transfusionsreaktionen gemeldet. **Grafik 2** zeigt

die Aufteilung nach Kategorie der Reaktionen.

Grafik 2: gemeldete Transfusionsreaktionen (TR) 2016 nach Kategorie

Total der Transfusionsreaktionen nach Kategorie



Grafik 2 zeigt die Verteilung der 2016 gemeldeten Transfusionsreaktionen auf die Kategorien. Es sind alle 1'777 gemeldeten Fälle dargestellt, unabhängig von der Imputability (Kausalität). Bei den 41 Fällen von Infektionen handelt es sich – mit Ausnahme von 2 Fällen mit der Imputability «möglich» – allesamt um Verdachtsfälle, welche nach getätigten Abklärungen mit «unwahrscheinlich» oder «ausgeschlossen» klassiert wurden.

Hepatitis E

Es gab auch im Jahr 2016 keine Meldungen von transfusionsübertragener Hepatitis E in der Schweiz. Allerdings wird die Spender-Erregerprävalenz auf eine Grössenordnung von 1 virämischen Spende auf ca. 2'000 Spenden geschätzt (1, 2). Somit ist mit einer starken Untererfassung der (oft symptomlosen)

Transfusionsübertragungen zu rechnen. Bei Patienten mit Immunsuppression oder mit vorbestehenden Lebererkrankungen kann die Erkrankung zu Komplikationen führen, z. B. durch die Entwicklung einer Leberzirrhose.

Eine Schweizerische Arbeitsgruppe hat Empfehlungen zur Prävention der (transfusionsübertragenen) Hepatitis E erarbeitet: Als erster Schritt wurde eine [Healthcare Professional Communication \(HPC\)](#) erarbeitet, welche vor den möglichen Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten, besonders bei Transplantatempfängern, warnt.

Im Weiteren hat die Arbeitsgruppe empfohlen, eine nicht freigaberelevante HEV-Testung aller Blutspenden in 96er Pools durchzuführen. Somit wären die Ergebnisse von geschätzten 80 % der Blutkomponenten bereits vor der Transfusion bekannt, und ein grosser Teil der positiven Produkte könnte rechtzeitig vernichtet werden. Bei dieser Testung in Minipools von 96 Spenden werden kontaminierte Blutprodukte mit Viruslasten unterhalb ca. 2'000 IU/ml nicht detektiert. Insgesamt scheint dieses Restrisiko der nicht detektierten tiefen Viruslasten akzeptabel zu sein, da die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Patient über Lebensmittel ansteckt, deutlich höher liegt.

Im internationalen Umfeld wird eine flächendeckende Hepatitis E-Testung nur in Irland und im Vereinigten Königreich von Grossbritannien und Nordirland (UK) durchgeführt. Die Einführung der Tests wird jedoch in vielen weiteren europäischen Ländern diskutiert (z. B. die Niederlande, Frankreich, Deutschland; Stand Juli 2017).

Erkenntnisse und Prävention

Im Kapitel «Erkenntnisse und Prävention» des Jahresberichtes werden wichtige Auswirkungen auf die Praxis thematisiert:

- Transfusionen bei Kindern
- Neuer Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis
- Aktuelles zu transfusionsübertragbaren Infektionskrankheiten

Haemovigilance-Jahresbericht 2016

Literatur

- (1) Gallian P, Piquet Y, Assal A, Djoudi R, Chiaroni J, Izopet J, Tiberghien P. [Hepatitis E virus: Blood transfusion implications]. [Article in French]. Transfus Clin Biol 2014 Nov; 21(4-5): 173-7.
- (2) Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet 2014 Nov 15; 384(9956): 1766-73.

Tierarzneimittel-Vigilance

Meldungen zu von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Im Jahr 2016 wurde mit einer Gesamtanzahl von 253 Meldungen eine Abnahme von 13 % gegenüber dem Jahr 2015 verzeichnet (292 Meldungen). Die Verteilung der Quellen entspricht den früheren Jahren: 72,3 % der Meldungen (N=183) wurden von Vertriebsfirmen eingereicht, 13,4 % von praktizierenden Tierärzten (N=34) und 12,6 % (N=32) wurden von Tox Info Suisse (Zürich) im Rahmen von Beratungen aufgenommen. Die dominierende Position der Industrie als Hauptquelle von Meldungen in der Tierarzneimittel-Vigilance wird auch in Nachbarchländern verzeichnet: In einer Publikation zu den Jahren 2011 bis 2013 stammte die überwiegende Mehrheit der Meldungen in Deutschland von der Pharmaindustrie (1). In der Schweiz wurden die restlichen Meldungen des Jahres 2016 entweder direkt von Tierbesitzern (1,2 % oder N=3) oder von einem Amt (0,4 %, N=1) eingereicht.

Bei den betroffenen Tierarten sind nach wie vor die Kleintiere in der Überzahl, wobei 178 Meldungen (70,4 %) zu unerwünschten Wirkungen bei Hunden und 32 (12,6 %) bei Katzen verzeichnet wurden. Ein Kleintier-Anteil von ca. 80 % wird auch in ausländischen Systemen beobachtet: In Grossbritannien wurden im Jahr 2015 bei den Kleintieren 4'329 (76,8 %) von total 5'638 Meldungen verbucht (2). In abnehmender Reihenfolge betrafen die restlichen Meldungen aus der Schweiz Rinder und Kälber (17 Meldungen) sowie Pferde (10 Meldungen). Für alle anderen Ziel-tierarten gingen während des ganzen Jahres weniger als 5 Meldungen ein. Im Jahr 2016 sind keine Meldungen zu Reaktionen bei Anwenden oder Tierbesitzern eingegangen.

Tabelle 1 präsentiert die 2016 eingegangenen Meldungen, sortiert nach Arzneimittelklassen gemäss dem ATCvet Code. Am häufigsten

wurden unerwünschte Wirkungen nach der Anwendung von Antiparasitika gemeldet (145 Meldungen, 57,2 %). Danach folgten Hormonpräparate (26 Meldungen, 10,3 %), Antiinfektiva (19 Meldungen, 7,5 %) und Präparate zur Behandlung des muskulo-skelettalen Systems (17 Meldungen, 6,7 %, meistens als nicht-steroidale Entzündungshemmer). Für alle anderen Präparategruppen lagen weniger als 15 Meldungen (5 % der Gesamtanzahl) für das ganze Jahr vor.

Im Jahr 2016 führte Tox Info Suisse 39'543 Beratungen durch, wovon in 2'002 Fällen Tiere betroffen waren. Entsprechend einer langjährigen Vereinbarung mit Swissmedic werden alle Fälle, bei welchen sowohl Tiere als auch Tierarzneimittel involviert sind, periodisch weitergeleitet. 2016 gab es 80 solcher Fälle. Die Verteilung der Medikamentenklassen entspricht derjenigen in früheren Jahren: Antiparasitika waren mit 36,1 % am häufigsten involviert, gefolgt von Entzündungshemmern (25,5 %) und Antiinfektiva (12,1 %). 40 % der Fälle (N=32) wiesen Minimalkriterien für eine Aufnahme ins System auf: In 17 Fällen wurde die akzidentelle Aufnahme von Tabletten, meistens in Überdosis, durch 15 Hunde und 2 Katzen beschrieben. Am häufigsten (10 Fälle, 58,8 % der akzidentellen Aufnahmen) waren Entzündungshemmer involviert: Die grösste Menge wurde bei einem 6-jährigen Appenzeller-Hund mit einem Körpergewicht von 25 kg beschrieben, welcher 80 Tabletten mit je 100 mg Carprofen aufnahm. Die Gesamtmenge von 8 g war äquivalent einer 57-fachen Überdosierung (228 mg/kg) und führte zur Apathie und Appetitlosigkeit. Für diesen Fall lagen keine weiteren Informationen zum Ausgang vor. In den meisten Fällen waren die Tiere zur Zeit der Beratungen asymptomatisch oder hatten die Tabletten bereits erbrochen, so dass nur selten Zusatzinformationen zum weiteren Verlauf erhalten werden konnten. Alle Fälle beschreiben eine unerwünschte Nebenwirkung der Zugabe von Aromastoffen

in Tabletten: Zwar ist die freiwillige Aufnahme durch die Tiere verbessert, aber gleichzeitig besteht die Gefahr einer akzidentellen Überdosierung, da durch die Assoziation mit einer Belohnung gezielt danach gesucht wird. Neuzugelassene oral applizierte Präparate, die Aromastoffe enthalten, werden deshalb systematisch mit einem entsprechenden Warnhinweis versehen (3).

Bei 43 Meldungen (17 % der Gesamtanzahl) konnte zwischen der Anwendung eines Präparates und der gemeldeten Reaktion eindeutig ein Zusammenhang etabliert werden, bei 86 Fällen (34 %) wurde mindestens eine mögliche alternative Ursache identifiziert (Kausalität «möglich») und bei 13 Fällen (5,1 %) konnte ein Zusammenhang zwischen Präparat und unerwünschter Reaktion eindeutig ausgeschlossen werden. Bei den restli-

chen 111 Fällen (43,9 %) gab es für eine definitive Kausalitätsbeurteilung zu wenig Information. Es wurden insgesamt 5 Signale identifiziert, 3 aus periodischen Berichten zur Sicherheit, eines aus eingereichten Meldungen und eines aus einer anderen Quelle. Alle Signale führten zu einer Anpassung der Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen».

Tabelle 1

Aufteilung der im Jahr 2016 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% der Gesamtanzahl)			
	Alle Spezies	Hund	Katze	
QA: Gastrointestinaltrakt	4 (1,6%)	2 (1,1%)	0	
QB: Blut und blutbildende Organe	5 (2,0%)	0	0	
QC: Kardiovaskuläres System	13 (5,1%)	12 (6,7%)	1	(3,1%)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	2 (0,8%)	1 (0,6%)	0	
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	26 (10,3%)	21 (11,8%)	4	(12,5%)
QJ: Antiinfektiva	19 (7,5%)	5 (2,8%)	0	
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	3 (1,2%)	3 (1,7%)	0	
QM: Muskel- und Skelettsystem	17 (6,7%)	13 (7,3%)	2	(6,3%)
QN: Nervensystem	5 (2,0%)	2 (1,1%)	2	(6,3%)
QP: Antiparasitika	145 (57,2%)	114 (64,1%)	20	(62,4%)
QR: Respirationstrakt	1 (0,4%)	0	0	
QS: Sinnesorgane	5 (2,0%)	5 (2,8%)	0	
«QZ»: Umgewidmete Präparate	8 (3,2%)	0	3	(9,4%)
Total	253	178	32	

Literatur

- (1) Palm J., Von Krüger X., Ibrahim C.: Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zeitraum 2011 bis 2013. Dtsch Tierärzteblatt 2014, 2014 (11): 1540-48.
- (2) Cooles S., Diesel G., Blenkinsop J.: Suspected adverse events, 2015. Vet. Rec. 2017, 180: 467-69.
- (3) Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth & C. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie der Universität Zürich, 2017. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Healthcare Professional Communication

18.10.2017

[DHPC – Orelcia® \(Abatacept\)](#)

Risiko von Plattenepithelkarzinom, Hautpapillom, Lymphom und maligne Neoplasie der Lunge

26.09.2017

[DHPC – ReoPro Injektionslösung \(Abciximab\)](#)

Wichtige sicherheitsrelevante Information – Lieferunterbruch

22.09.2017

[DHPC – Präparate mit Wirkstoff Voriconazol](#)

Aktualisierte Warnhinweise zum Risiko von Plattenepithelkarzinomen der Haut

06.09.2017

[HPC – Prolia® \(Denosumab\) Injektionslösung in Fertigspritzen mit Nadelschutz](#)

Risiko multipler Wirbelfrakturen sowie Schwund der Knochenmineraldichte nach Absetzen einer Therapie mit Prolia®

18.08.2017

[DHPC – Digoxin-Sandoz, 5 Ampullen zu 0.5mg/2ml \(Packungsbeilage Charge K0028\)](#)

Diese Verpackung enthält eine veraltete Version der Fachinformation.

09.08.2017

[DHPC – Zinbryta \(DACLIZUMAB beta\)](#)

Einschränkung der Anwendung aufgrund des Risikos von fulminantem Leberversagen

28.07.2017

[DHPC – Tecentriq \(ATEZOLIZUMAB\)](#)

immunbedingte Myokarditis

13.07.2017

[HPC – Husten- und Erkältungsmittel mit Codein bzw. Dihydrocodein](#)

Anpassungen der Arzneimittelinformationen

11.07.2017

[DHPC – Upravi® \(Selexipag\)](#)

Neue Kontraindikation: Gleichzeitige Anwendung von Selexipag mit starken CYP2C8 Inhibitoren kontraindiziert.

30.06.2017

[DHPC – Cinryze 500 U \(C1-INAKTIVATOR HUMAN\)](#)

Empfehlungen aufgrund eines möglichen Lieferengpasses

26.06.2017

[DHPC – Minocin® Akne und Minac® \(MINOCYCLIN\)](#)

Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

15.06.2017

[HPC – Litarex® Retard Tabletten \(Wirkstoff: Lithiumcitrat 564 mg corresp: Lithium 6 mmol\)](#)

Schweizweite Einstellung des Vertriebs.

31.05.2017

[DHPC – Angiox® \(Bivalirudin\): Wichtige sicherheitsrelevante Information](#)

Neue Warnhinweise betreffend des Risikos einer akuten Stentthrombose (AST) bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) die sich einer primären perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen und neue Anwendungs- und Dosierungsempfehlungen für alle PCI-Patienten sowie entsprechende Vorsichtsmassnahmen.

Allgemeine Mitteilungen

19.10.2017

[Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2016](#)

Neue Ausgabe

17.10.2017

[Antibiotikaresistenzen nehmen zu - Antibiotika Awareness Woche zeigt die Risiken auf](#)

Kampf gegen Antibiotikaresistenzen

12.10.2017

Haemovigilance in der Schweiz 2016

Neues zur Transfusionssicherheit in der Schweiz

01.10.2017

Information zu Änderungen an der Wegleitung (ehemals Merkblatt) Beschleunigtes Zulassungsverfahren

01.10.2017

Optimierung Labellingphase

Pilotphase für Human- und Tierarzneimittel

29.09.2017

Grenzüberschreitende Inspektionen

Vorzeitige Inkraftsetzung von Art. 64a revHMG

25.09.2017

Operation „PANGEA“ – Schweiz beteiligt sich zum 10. Mal an internationaler Aktionswoche gegen illegalen Heilmittelhandel

Medienmitteilung

13.09.2017

ICH Generalversammlung verabschiedet die Guideline E11(R1) sowie die Fragen und Antworten zu Q11

ICH Meeting in Montréal vom 27. Mai bis 1. Juni 2017

08.09.2017

Illegale Heilmittel: Ermittler der europäischen Heilmittelbehörden tagen in der Schweiz

Rund 80 Experten von Behörden aus 26 Ländern nahmen in Montreux am Treffen der Working Group of Enforcement Officers (WGEO) teil.

30.08.2017

Stéphane Rossini wird Präsident des Institutsrats von Swissmedic

Stéphane Rossini ersetzt Christine Beerli, die auf Ende 2017 aus dem Institutsrat zurücktritt.

04.08.2017

Neuer eGov Service CPP: Geplante Änderung zur Bestellung von Produktzertifikaten (CPP) über Swissmedic eGovernment Portal

Mit der Einführung des neuen eGov Service CPP werden Bestellungen via E-Mail nicht mehr angenommen.

14.07.2017

Datenqualität Herstellerangaben (Update): Kontinuierliche Verbesserung

Erfahrungen mit den neuen Formularen; Studie IDMP; Verzicht auf einmalige Aktualisierungsaktion der Herstellerdaten

10.07.2017

Leitfaden für die Qualitätssicherung in der Transfusionspraxis

Schweizerische Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Anwendung von Blutprodukten

10.07.2017

Anpassung des Formulars Gesuch Zulassung / Änderung für Humanarzneimittel

Die neuen Versionen der betroffenen Dokumente treten per 1. Juli 2017 in Kraft.

10.07.2017

Anforderungen und Angaben zu Kombinationsprodukten (Arzneimittel mit einer Medizinproduktkomponente) im Formular Gesuch Zulassung / Änderung für Humanarzneimittel

Die genannten Voraussetzungen werden auch im Kapitel 2.5.14 der Wegleitung Formale Anforderungen erläutert.

08.07.2017

Erweiterte Anwendungsmöglichkeit zum Verfahren mit Voranmeldung (VmVA) – VmVA neu auch für Art. 12 Abs. 4 VAZV-Präparate anwendbar

Die entsprechende Wegleitung Verfahren mit Voranmeldung wurde angepasst und tritt per 1. Juli 2017 in überarbeiteter Form in Kraft.

06.07.2017

In der Schweiz zugelassene Kontrazeptiva - Übersicht (Update)

Die Übersicht der in der Schweiz zugelassenen hormonalen Verhütungsmittel wurde aktualisiert.

05.07.2017

ICH-Meeting in Montréal, Kanada (Mai/Juni 2017)

ICH nimmt Arbeit zu Arzneimitteln für Kinder und bessere klinische Versuche auf; chinesische Behörde CFDA wird neues Mitglied

01.07.2017

[Nachtrag 9.2 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft](#)

Der Institutsrat hat den Nachtrag 9.2 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. Juli 2017 in Kraft gesetzt.

30.06.2017

[Aktualisierte PDF-Formulare und Vorinformation zu eGov-Service](#)

Basierend auf der strategischen Neuausrichtung der Informatik (Geschäftsbericht 2011) ist Swissmedic bestrebt, ihre Prozesse laufend zu optimieren und die Plattformen weiter auszubauen.

21.06.2017

[Ausführungsrecht im Heilmittelbereich: Start der Vernehmlassung der Bundesrats- und Institutsratsverordnungen](#)

Die Vernehmlassung des Heilmittelverordnungs pakets IV dauert vom 21. Juni bis am 20. Oktober 2017.

Die komplette Liste finden Sie unter
www.swissmedic.ch/updates